

اثربخشی و ایمنی انسولین زیرجلدی در مقایسه با انسولین وریدی در درمان بیماران با کتواسیدوز دیابتی: یک مرور سیستماتیک و متآنالیز

آیدین آرین خصال^۱، پوران رئیسی^۲، علی طالع^۳، مریم خزدوز^۴، حدیثه ایزدی^{۵*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۷/۰۸ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۰/۲۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: کتواسیدوز دیابتی (DKA) یک عارضه حاد و تهدیدکننده زندگی است که عمدتاً در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ از نوع خودایمنی رخ می‌دهد. این مطالعه باهدف بررسی اثربخشی و ایمنی تزریق زیرجلدی انسولین در مقایسه با تزریق وریدی انسولین در درمان بیماران با کتواسیدوز دیابتی انجام گرفت. **مواد و روش کار:** یک جستجوی الکترونیک در پایگاه‌های PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus و Embase به‌منظور یافتن مقالات مرتبط تا سپتامبر ۲۰۲۳ انجام گرفت. هیچ محدودیتی برای زبان مطالعات در نظر گرفته نشد. ارزیابی کیفیت مطالعات با ابزار کارین انجام گرفت. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis نسخه ۳ انجام گرفت.

یافته‌ها: نه مطالعه کارآزمایی بالینی شامل ۳۴۶ بیمار وارد متآنالیز شدند. نتایج نشان داد که اختلاف معناداری بین دو گروه تزریق زیرجلدی انسولین و تزریق وریدی انسولین در پیامدهای زمان رزولوشن کتواسیدوز دیابتی (مقدار اختلاف میانگین = ۰/۰۶۲، فاصله اطمینان ۹۵٪ (-۰/۱۸ تا ۰/۳۱) (P = ۰/۶۲)، مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی (مقدار اختلاف میانگین = -۰/۰۴۱، فاصله اطمینان ۹۵٪ (-۰/۴۵ تا ۰/۳۷) (P = ۰/۸۴)، و هایپوگلیسمی (نسبت خطر = ۱/۰۲، فاصله اطمینان ۹۵٪ (۰/۴۹ تا ۲/۱۲) (P = ۰/۹۴) بود. این حالی بود که اختلاف آماری معناداری بین دو گروه در میانگین بستری در بیمارستان (مقدار اختلاف میانگین: -۰/۵۷، فاصله اطمینان ۹۵٪ (-۱/۰۷ تا -۰/۰۷) (P = ۰/۰۲) مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که بین تزریق زیرجلدی و وریدی انسولین در بیماران با کتواسیدوز دیابتی تفاوتی وجود ندارد هرچند که میانگین بستری در بیمارستان در تزریق زیرجلدی انسولین کمتر بود.

کلیدواژه‌ها: کتواسیدوز دیابتی، دیابت ملیتوس، اثربخشی، تزریق وریدی انسولین، ایمنی، تزریق زیرجلدی انسولین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره دهم، ص ۶۳۱-۶۲۰، دی ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات رشد و تکامل، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، تلفن: ۰۹۰۱۵۳۶۵۶۳۸

Email: : hivaa.izadii@gmail.com

مقدمه

پروتئین است و حاصل وجود نقایصی در ترشح انسولین یا عملکرد انسولین یا هر دوی این موارد می‌باشد. دو گروه عمده دیابت به‌عنوان نوع یک (وابسته به انسولین)^۶ و نوع دو (غیر وابسته به انسولین)^۷ نام گذاری شده‌اند (۱). دیابت نوع یک یک بیماری ارثی بوده و فرد از بدو تولد یا دوران کودکی با آن دست به گریبان است. علت

بیماری دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن است که در دهه اخیر شیوع آن رو به افزایش نهاده است. این بیماری در دسته بیماری‌های متابولیک قرار دارد که مشخصه آن بالا رفتن سطح سرمی گلوکز خون و اختلال در سوخت و ساز کربوهیدرات، چربی و

^۱ استاد، سیاستگذاری سلامت، گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۲ استاد، روانشناسی، گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۳ فوق تخصص، غدد درون‌ریز و متابولیسم کودکان، مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، مؤسسه علوم مولکولی سلولی غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ متخصص تغذیه، مرکز تحقیقات رشد و تکامل، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۵ کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات رشد و تکامل، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

^۶ Insulin-dependent diabetes mellitus

^۷ Non-insulin-dependent diabetes mellitus

گلیسمی^۱، به‌ویژه در بیماران کتواسیدوز دیابتی (کتواسیدوز) و در حالت‌های پس از عمل به‌طور گسترده‌ای استفاده می‌شود (۱۱). هرچند که مطالعات نشان داده‌اند که تزریق زیرجلدی انسولین‌های آنالوگ دارای اثربخشی و عوارض جانبی مشابه با تزریق وریدی انسولین‌های معمولی در درمان بیماران مبتلا به کتواسیدوز خفیف تا متوسط می‌باشند (۱۲، ۱۳). با توجه شیوع بالای دیابت در جهان و عوارض حاد ناشی از کتواسیدوز ناشی از دیابت در بیماران که منجر به مرگ، هایپرگلیسمی و بستری طولانی‌مدت در بیمارستان می‌گردد. با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای به‌منظور بررسی اثربخشی و ایمنی روش‌های تزریقی زیرجلدی و وریدی در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی انجام نگرفته است این مطالعه صورت گرفت.

مواد و روش کار

استراتژی جستجوی و انتخاب مطالعات:

دو محقق به‌طور مستقل بر اساس چک‌لیست پریسما (PRISMA) یک جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های الکترونیکی Scopus، Web of Science، Cochrane Library، PubMed و Embase به‌منظور یافتن مقالات مرتبط تا سپتامبر ۲۰۲۳ انجام دادند. موتور جستجوگر Google Scholar نیز مورد جستجو قرار گرفت. همچنین به‌منظور بالا بردن حساسیت جستجو و یافتن شواهد بیشتر، یک جستجوی دستی در سایر منابع، مجلات کلیدی و فهرست مقالات وارد شده انجام گرفت. جهت جستجوی بانک‌های اطلاعاتی ذکر شده از راهبرد جستجوی متناسب با همان بانک اطلاعاتی استفاده شد. هیچ محدودیتی برای زمان و زبان مقالات نیز در نظر گرفته نشد. کلیدواژه‌های مورد استفاده در مطالعه شامل: Intravenous insulin، Diabetic ketoacidosis، diabetetic coma، diabetes mellitus، Subcutaneous insulin بود. پس از حذف موارد تکراری، دو محقق عناوین و چکیده‌های مقالات شناسایی‌شده بر اساس معیارهای ورود مورد بررسی قرار می‌دادند و در صورتی که مطالعه معیارهای ورود به مطالعه را نداشت از فرایند غربالگری خارج می‌گردید. موارد اختلاف بین دو محقق از طریق بحث و گفتگو حل می‌گردید و در صورت نیاز با کمک محقق سوم برطرف می‌گردید. راهبرد جستجو در پایگاه اطلاعاتی پابمد:

((((((((diabetic ketoacidosis[MeSH Terms])))) OR (diabetic ketoacidosis[Title/Abstract])) OR

بیماری، تخریب خودایمنی سلول‌های بتای جزایر لانگراهای می‌باشد. نتیجه این فرایند، بالا رفتن قند خون به دلیل اختلال متابولیسم قند، چربی و پروتئین در بدن و بروز عوارض حاد مانند کتواسیدوز دیابتی است. کتواسیدوز دیابتی^۱ یکی از موارد اورژانس ناشی از عوارض حاد هایپرگلیسمی است که در بیماران با هر دو نوع دیابت نوع یک و دو^۲، عمدتاً نوع یک، اتفاق می‌افتد. (۲) علت بروز کتواسیدوز دیابتی کاهش انسولین و در نتیجه افزایش هورمون‌های متقابل (گلوکاگون، کاتکول آمین‌ها، کورتیزول و هورمون رشد) می‌باشد که منجر به افزایش قند خون و اختلال مصرف قند در محیط می‌گردد، و در نتیجه سبب افزایش آزادسازی اسیدهای چرب و تولید اجسام کتون و اسیدوز متابولیک می‌شود، و در نهایت منجر به تظاهرات بالینی ویژه‌ای از جمله تهوع، استفراغ، شکم درد، کاهش هوشیاری و سایر علائم می‌گردد (۳). تشخیص این عارضه زمانی تأیید می‌شود که هر سه معیار وجود داشته باشد. سطح گلوکز خون بالا یا سابقه فامیلی دیابت، وجود کتواسیدهای ادراری یا خونی بالا، اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی بالا (۴) که در صورت عدم درمان سریع و به موقع می‌تواند باعث مرگ شود (۵).

درمان اصلی دیابت نوع یک، تزریق انسولین می‌باشد اهداف اصلی درمان عبارت هستند از: کنترل دقیق قند خون و اجتناب از هایپوگلیسمی و کتواسیدوز، جلوگیری و یا کاهش عوارض طولانی‌مدت دیابت از جمله نفروپاتی، نوروپاتی و رتینوپاتی، حفظ سبک زندگی عادی و روند رشد مناسب (۶). در صورتی که تزریق انسولین با کنترل دوز^۳ مناسب تداوم یابد، مقدار قندخون در سطح مطلوب کنترل خواهد شد (۷). انسولین یک هورمون پپتیدی^۴ است که توسط سلول‌های بتای پانکراس تولید می‌شود و نقش اصلی را در تنظیم متابولیسم^۵ کربوهیدرات^۶ و چربی در بدن بازی می‌کند (۸). انسولین به عنوان درمان اصلی همه انواع دیابت شیرین به شمار می‌رود و با توجه به افزایش روز افزون شیوع دیابت در جهان، میزان استفاده از انسولین نیز به عنوان بهترین روش درمانی کنترل قند افزایش می‌یابد (۹). انسولین معمولاً از طریق تزریق زیرجلدی^۷، با استفاده از سرنگ انسولین و سوزن یا پمپ^۸ و یا قلم انسولین وارد بدن می‌شود. از نظر فنی این روش‌ها با هم مشابه و یکسان هستند. زاویه ورود سوزن و عمق نفوذ آن، میزان جذب انسولین را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۰). تزریق انسولین داخل وریدی^۹ به‌طور گسترده‌ای در محیط سرپایی به‌منظور بهینه‌سازی کنترل

⁶ Carbohydrate

⁷ Subcutaneous

⁸ Pump

⁹ Intravenous

¹⁰ Glycemic

¹ Diabetic ketoacidosis

² Diabetes Type 1 and 2

³ Dosage

⁴ Peptide

⁵ Metabolism

پیش تعیین شده انجام گرفت. اطلاعات مورد نیاز از قبیل نام نویسنده، سال انتشار مطالعه، حجم مطالعه، طراحی مطالعه، نوع مداخله، نوع مقایسه و پیامدهای هر مطالعه در این جدول آورده شد.

سنتز شواهد و آنالیز آماری داده‌ها:

برای پیامدهای که به صورت پیوسته گزارش شده بودند از روش اختلاف میانگین و فاصله اطمینان ۹۵٪ استفاده گردید. همچنین جهت وزن دهی با توجه به واریانس هر مطالعه از روش معکوس واریانس (IV) استفاده شد. بدان معنا که از معکوس واریانس هر مطالعه به عنوان وزن آن مطالعه در محاسبه اثر کل استفاده شد. برای پیامدهایی که به صورت رخداد و عدم رخداد بین دو گروه گزارش شده بودند از روش نسبت خطر استفاده گردید. همچنین جهت وزن دهی از روش منتل-هنزل استفاده شد. بدان معنا که به منظور محاسبه اثر کل از مقادیر نسبت خطر تعدیل شده استفاده شد. جهت بررسی میزان ناهمگونی بین مطالعات از شاخص‌های I^2 و همچنین آزمون کای-دو استفاده شد. مقدار I^2 بیشتر از ۵۰ درصد و $P < 0.1$ به عنوان ناهمگونی در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از پژوهش حاضر، روش آماری فراتحلیل با نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis نسخه ۳ استفاده شد.

یافته‌ها

شکل ۱ فرآیند شناسایی، جستجوی متون، حذف موارد تکراری، غربالگری بر اساس عنوان، چکیده، متن کامل و انتخاب مطالعات را بر اساس ساختار پریسما (PRISMA) نشان می‌دهد. در مجموع ۱۴۹۴ مطالعه مرتبط شناسایی شد که در این میان، ۵۱۱ مطالعه تکراری بودند پس از حذف موارد تکراری، ۹۸۳ مطالعه باقی ماند که بر اساس عنوان و چکیده توسط دو نویسنده به طور مستقل مورد غربالگری و بررسی قرار گرفتند که ۹۴۲ مطالعه در این مرحله به دلیل نداشتن معیارهای ورود به مطالعه، در فرآیند غربالگری خارج شدند و در نهایت تعداد ۴۱ مطالعه واجد شرایط بررسی کامل متون بودند که متن کامل این مطالعات مطابق با معیارهای ورود و خروج، مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت پس از بررسی کامل متن ۴۱ مطالعه، ۳۲ مطالعه به دلیل نداشتن معیارهای ورود، از مطالعه خارج شدند. همچنین موارد اختلاف در مورد وارد شدن یا خارج شدن یک مطالعه، از طریق بحث و گفتگو برطرف می‌گردید. در نهایت ۹ مطالعه کارآزمایی بالینی (۲۳-۱۵) با جمعیت ۳۴۶ بیمار شرایط ورود به مطالعه را برای تجزیه و تحلیل نهایی (متاآنالیز) داشتند. ویژگی‌های مطالعات در جدول شماره (۱) ذکر گردیده است. ارزیابی کیفیت مطالعات با ابزار کاکرین در شکل ۲ نشان داده شده است.

((DKA[Title/Abstract])) OR ((diabetic coma[Title/Abstract])) OR ((diabetes mellitus[MeSH Terms])) OR ((diabetes mellitus[Title/Abstract])) OR ((IDDM[Title/Abstract])) OR ((T1DM[Title/Abstract])) AND ((insulin[Title/Abstract])) AND ((Subcutaneous insulin[Title/Abstract])) OR ((Subcutaneous infusion[Title/Abstract])) AND ((Intravenous insulin[Title/Abstract])) OR ((IV infusion[Title/Abstract]))

معیارهای ورود به مطالعه:

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: (۱) جمعیت: بیماران دارای کتواسیدوز دیابتی (۲) کنترل: انسولین تزریقی زیرجلدی (۳) مقایسه: انسولین تزریقی وریدی (۴) طراحی مطالعه: مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (۵) پیامدها: زمان رزولوشن کتواسیدوز دیابتی، مقدار انسولین مورد نیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی، میانگین بستری در بیمارستان و بروز هایپوگلیسمی

معیارهای خروج از مطالعه:

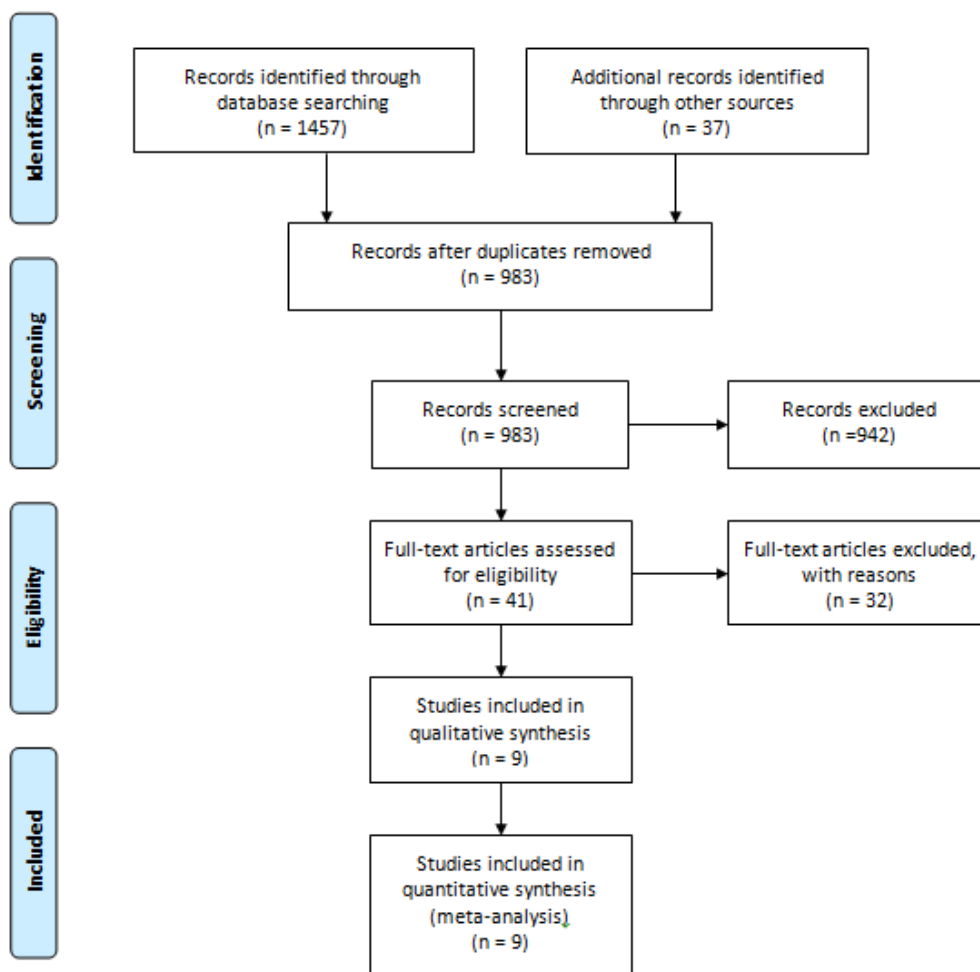
معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: (۱) مطالعاتی که جمعیت آن بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی نباشد یا بر روی گونه‌های حیوانی انجام گرفته باشد. (۲) استفاده از تزریق زیرجلدی انسولین به صورت ترکیب با سایر رژیم‌های درمانی که می‌تواند بر روی نتایج مطالعه تأثیرگذار باشد (۳) مطالعاتی که پیامدهای مورد نظر را نداشته باشد یا پیامدهای غیر مرتبط را بررسی کرده باشد (۴) مطالعات مشاهده‌ای، گزارش موردی، گزارش موارد، نامه به سردبیر، کنفرانس‌ها (۵) مطالعاتی که اطلاعات ناقص و ناکافی منتشر کرده بود.

ارزیابی کیفیت مطالعات:

به منظور ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی، از ابزار سوگرایی کاکرین استفاده شد (۱۴). دو محقق همه مطالعات وارد شده را بررسی کردند و آن‌ها را بر اساس آیت‌های سوگرایی با خطر کم، خطر زیاد و نامشخص رتبه‌بندی کردند. ابزار کاکرین شامل: تخصیص تصادفی، پنهان‌سازی تصادفی، کورسازی شرکت‌کنندگان، کورسازی ارزیابی‌کننده پیامدها، نتایج ناقص داده‌ها و گزارش انتخاب است.

استخراج داده‌ها:

فرآیند استخراج داده‌های مطالعات نهایی شده در یک جدول از

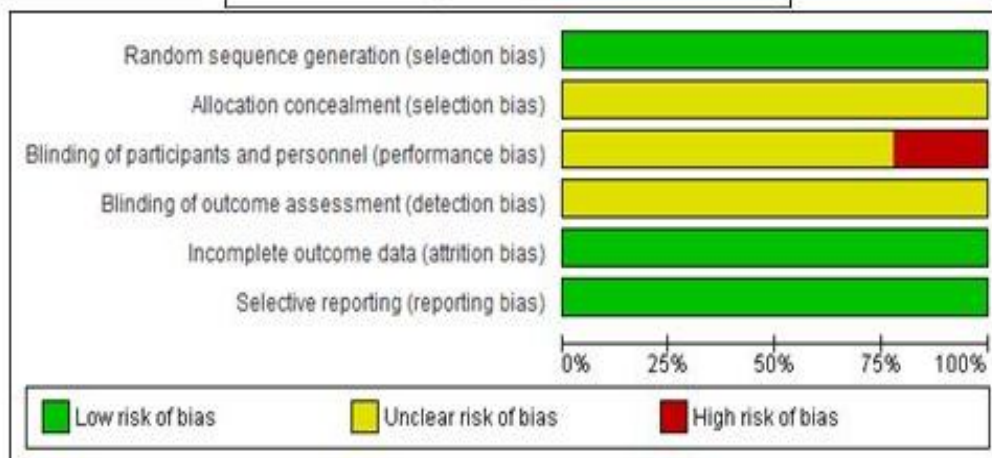
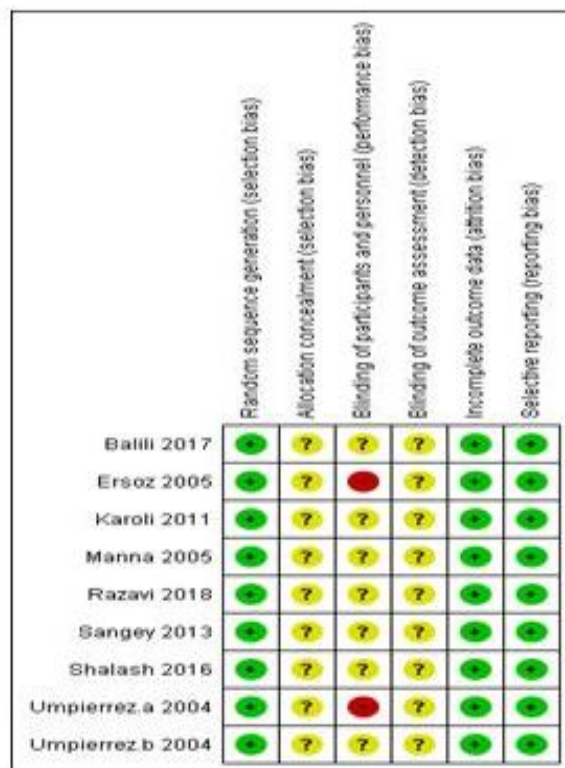


شکل (۱): روند شناسایی شواهد بر اساس ساختار پریسما

جدول (۱): ویژگی مطالعات وارد شده در متاآنالیز

نویسنده مطالعه	سال انتشار	کشور	اندازه جمعیت	طراحی مطالعه	مداخله	مقایسه
بالیلی	۲۰۱۷	فیلیپین	۲۱	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین آنالوگ	تزریق وریدی انسولین معمولی
ایرسوز	۲۰۰۵	ترکیه	۲۰	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین معمولی	تزریق وریدی انسولین لیسپرو
کارولی	۲۰۱۱	هند	۵۰	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین لیسپرو	تزریق وریدی انسولین معمولی
مانا	۲۰۰۵	برزیل	۶۰	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین لیسپرو	تزریق وریدی انسولین معمولی
رضوی	۲۰۱۸	ایران	۵۰	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین اسپارت	تزریق وریدی انسولین معمولی
سانجی	۲۰۱۳	تانزانیا	۳۰	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین محلول منقطع	تزریق وریدی انسولین محلول پیوسته

نویسنده مطالعه	سال انتشار	کشور	اندازه جمعیت	طراحی مطالعه	مداخله	مقایسه
شالاش	۲۰۱۶	مصر	۳۰	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین محلول پیوسته	تزریق وریدی انسولین گلولیسین
آپمریز a	۲۰۰۴	آمریکا	۴۰	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین لیسپرو	تزریق وریدی انسولین معمولی
آپمریز b	۲۰۰۴	آمریکا	۴۵	کارآزمایی بالینی	تزریق زیرجلدی انسولین اسپارت	تزریق وریدی انسولین معمولی



شکل (۲): سوگرایی مطالعات وارد شده با استفاده از چکلیست کاکرین برای مطالعات کارآزمایی بالینی

ارزیابی کیفیت مطالعات:

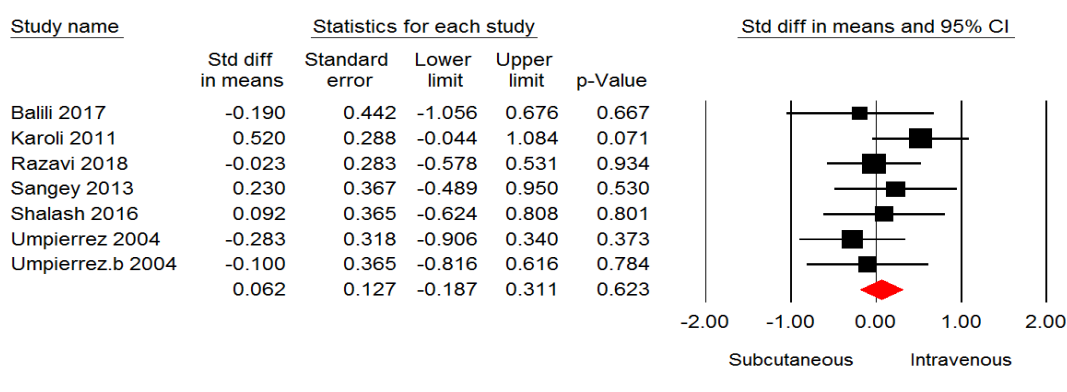
تصادفی مقدار اختلاف میانگین کل حاصل از هفت مطالعه برابر با ۰/۰۶۲ شده بود. مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۱۸- تا ۰/۳۱) شد که با توجه به دربرگرفتن مقدار صفر نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف بین تزریق زیرجلدی و تزریق وریدی در بیماران دارای عارضه جانبی کتواسیدوز دیابتی برای پیامد رزولوشن کتواسیدوز دیابتی معنادار نیست. این موضوع با توجه به مقدار P-value برابر با ۰/۶۲ است نیز قابل استناد است. به عبارت دیگر، با اطمینان ۹۵٪ تفاوت آماری معنی داری بین تزریق زیرجلدی و تزریق وریدی برای پیامد رزولوشن کتواسیدوز دیابتی وجود ندارد.

ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی با استفاده از ابزار کاکرین نشان داد که خطر سوگیری کورسازی شرکت کنندگان تنها در دو مطالعه ایرسوز و آمپرایز بالا بود. در سایر مطالعات خطر سایر سوگیری‌ها پایین یا نامشخص بود.

پیامدهای اثربخشی:

زمان رزولوشن کتواسیدوز دیابتی:

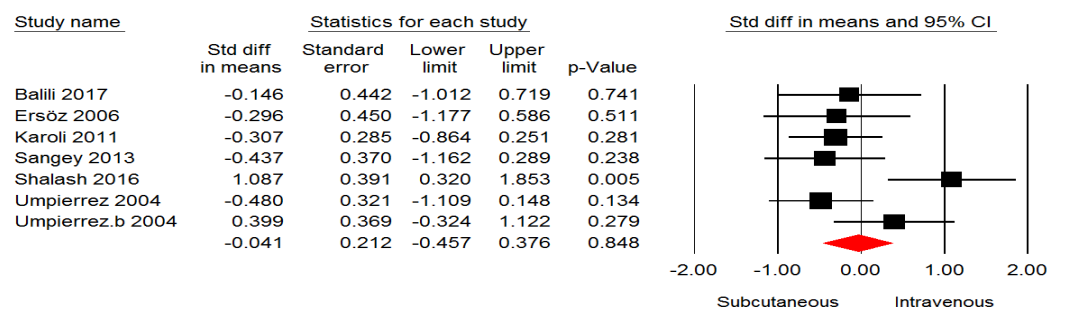
هفت مطالعه، پیامد رزولوشن کتواسیدوز دیابتی را در بیمارانی که تزریق زیرجلدی و وریدی انجام داده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز این پیامد نشان داد که در مدل با اثرات



اختلاف بین تزریق زیرجلدی و تزریق وریدی در بیماران دارای عارضه جانبی کتواسیدوز دیابتی برای پیامد مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی معنادار نیست. این موضوع با توجه به مقدار P-value برابر با ۰/۸۴ است نیز قابل استناد است. به عبارت دیگر، با اطمینان ۹۵٪ تفاوت آماری معنی داری بین تزریق زیرجلدی و تزریق وریدی برای پیامد مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی وجود ندارد.

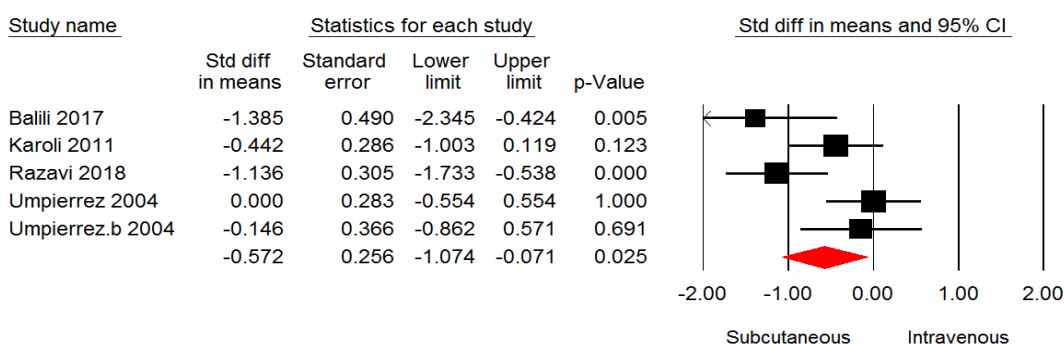
مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی:

هفت مطالعه، پیامد مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی را در بیمارانی که تزریق زیرجلدی و وریدی انجام داده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز این پیامد نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار اختلاف میانگین کل حاصل از هفت مطالعه برابر با ۰/۰۴۱- شده بود. مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۴۵- تا ۰/۳۷) شد که با توجه به دربرگرفتن مقدار صفر نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که میانگین بستری در بیمارستان:



تزریق وریدی در بیماران دارای عارضه جانبی کتواسیدوز دیابتی برای پیامد میانگین بستری در بیمارستان معنادار است. این موضوع با توجه به مقدار P-value برابر با ۰/۰۲ است نیز قابل استناد است. به عبارت دیگر، با اطمینان ۹۵٪ تفاوت آماری معنی داری بین تزریق زیرجلدی و تزریق وریدی برای پیامد میانگین بستری در بیمارستان وجود دارد.

پنج مطالعه، پیامد میانگین بستری در بیمارستان را در بیمارانی که تزریق زیرجلدی و وریدی انجام داده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز این پیامد نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار اختلاف میانگین کل حاصل از پنج مطالعه برابر با ۰/۵۷- شده بود. مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۰۷- تا ۰/۰۷-) شد که با توجه به دربرنگرفتن مقدار صفر نشان از معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف بین تزریق زیرجلدی و

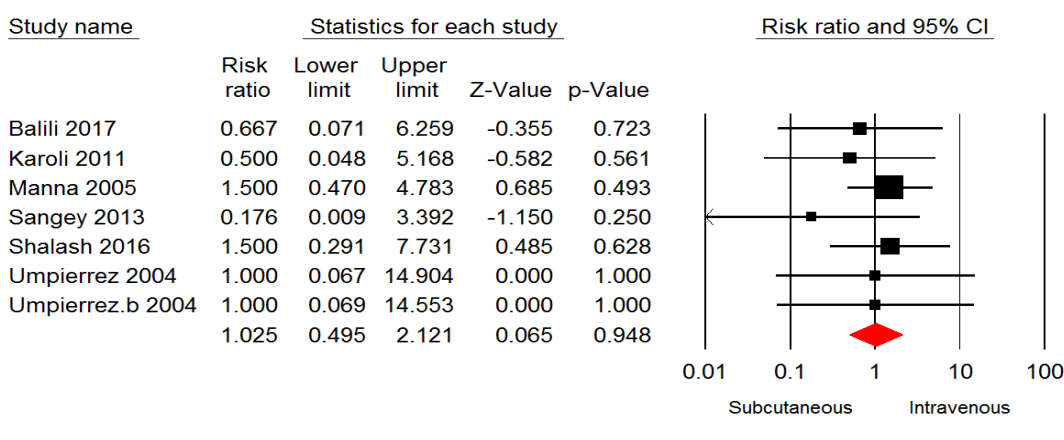


با توجه به دربرنگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف بین تزریق زیرجلدی و تزریق وریدی در بیماران دارای عارضه جانبی کتواسیدوز دیابتی برای پیامد بروز هایپوگلیسمی معنادار نیست. این موضوع با توجه به مقدار P-value برابر با ۰/۹۴ است نیز قابل استناد است. به عبارت دیگر، با اطمینان ۹۵٪ تفاوت آماری معنی داری بین تزریق زیرجلدی و تزریق وریدی برای پیامد بروز هایپوگلیسمی وجود ندارد.

ایمنی (عوارض جانبی):

بروز هایپوگلیسمی:

هفت مطالعه، پیامد بروز هایپوگلیسمی را در بیمارانی که تزریق زیرجلدی و وریدی انجام داده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز این پیامد نشان داد که در مدل با اثرات ثابت نسبت خطر (Risk ratio) کل حاصل از هفت مطالعه برابر با ۱/۰۲ شده بود. مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۴۹ تا ۲/۱۲) شد که



بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر باهدف بررسی اثربخشی و ایمنی تزریق زیرجلدی انسولین در مقایسه با تزریق وریدی انسولین در درمان بیماران با کتواسیدوز دیابتی انجام گرفت.

یافته‌های حاصل از مطالعه متآنالیز ما نشان داد که تفاوتی در رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در بیمارانی که تزریق زیرجلدی انسولین دریافت کرده بودند با بیمارانی که تزریق وریدی انسولین دریافت کرده‌اند وجود ندارد به‌عبارت‌دیگر، اثربخشی این دو روش تزریقی در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی یکسان و مشابه بود. یافته‌های مطالعه مروری وینسنت و همکاران (۱۲) در سال ۲۰۱۳ نشان داد که زمان رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که تزریق زیرجلدی انسولین لیسپرو انجام داده‌اند تفاوتی با بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که تزریق مداوم داخل وریدی انسولین معمولی انجام داده‌اند، ندارد و در هر دو گروه یکسان بود. به‌عبارت‌دیگر، اثربخشی دو روش تزریقی زیرجلدی و وریدی یکسان بود که با یافته‌های مطالعه ما هم‌خوانا و هم‌راستا بود. در یک مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز که توسط کاستلانوس و همکاران (۲۴) در سال ۲۰۱۶ انجام گرفت نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که تزریق زیرجلدی انسولین گلازین در مقایسه با گروه کنترل، زمان رزولوشن کتواسیدوز دیابتی را بیشتر کاهش می‌دهد که حاکی از اثربخشی روش تزریق زیرجلدی انسولین گلازین در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی است. دیگر یافته‌های مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز فورستل و همکاران (۲۵) در سال ۲۰۲۳ نشان داد که زمان رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در کودکانی که تزریق وریدی انسولین با دوز پایین دریافت کرده‌اند تفاوتی با کودکانی که تزریق وریدی انسولین با دوز استاندارد دریافت کرده‌اند، ندارد و در هر دو دوز پایین و استاندارد، زمان رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در کودکان مبتلا به کتواسیدوز دیابتی یکسان بود. در توضیح عدم اختلاف زمان رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در کودکان مبتلا به کتواسیدوز دیابتی در دو دوز پایین و استاندارد این مطالعه باید بیان کرد که هر دو دوز در محدوده فیزیولوژیکی اثر انسولین در بافت‌های محیطی و کبدی قرار دارند (۲۶). بنابراین رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در هر دوز یکسان است.

دیگر یافته‌های حاصل از مطالعه متآنالیز ما نشان داد که اختلاف آماری معناداری در مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در بیمارانی که تزریق زیرجلدی انسولین دریافت کرده بودند با بیمارانی که تزریق وریدی انسولین دریافت کرده‌اند وجود ندارد که حاکی از یکسان بودن مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در این دو روش تزریقی دارد. یافته‌های

مطالعه مروری وینسنت و همکاران (۱۲) در سال ۲۰۱۳ نشان داد که مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که تزریق زیرجلدی انسولین لیسپرو انجام داده‌اند تفاوتی با بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که تزریق مداوم داخل وریدی انسولین معمولی انجام داده‌اند ندارد و در هر دو گروه یکسان بود. به‌عبارت‌دیگر، مقدار انسولین موردنیاز برای رزولوشن کتواسیدوز دیابتی در هر دو روش تزریقی زیرجلدی و وریدی یکسان بود که تأییدی بر یافته‌های متآنالیز مطالعه ما است. یافته‌های حاصل از مطالعه متآنالیز ما نشان داد میانگین بستری در بیمارستان در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که از تزریق زیرجلدی انسولین استفاده کرده بودند کمتر از بیمارانی بود که از تزریق وریدی انسولین استفاده کرده بودند که نشان‌دهنده اثربخشی و برتری تزریق زیرجلدی انسولین در مقایسه با تزریق وریدی است. مطالعه مروری وینسنت و همکاران (۱۲) در سال ۲۰۱۳ نشان داد که میانگین بستری در بیمارستان در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که تزریق زیرجلدی انسولین لیسپرو انجام داده‌اند تفاوتی با بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که تزریق مداوم داخل وریدی انسولین معمولی انجام داده‌اند ندارد و در هر دو گروه یکسان بود که با یافته‌های مطالعه ما هم‌خوانی نداشت در توضیح این اختلاف باید بیان کرد که در مطالعه وینسنت و همکاران تنها چهار مطالعه وارد شده بودند و نوع مطالعه، مروری بود درحالی‌که در مطالعه ما نه مطالعه وارد شده بودند و یافته‌های مطالعه ما به‌صورت متآنالیز بود. یافته‌های مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز که توسط کاستلانوس و همکاران (۵) در سال ۲۰۱۶ نشان داد که تفاوتی بین بیمارانی مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که تزریق زیرجلدی انسولین گلازین دریافت کرده‌اند با بیماران گروه کنترل که تزریق زیرجلدی دریافت کرده‌اند وجود ندارد که نشان‌دهنده آن است که نوع انسولین دریافتی تأثیری در مدت‌زمان میانگین بستری در بیماران مبتلا به عارضه کتواسیدوز دیابتی که تزریق زیرجلدی انجام داده‌اند ندارد. البته باید توجه کرد که افزایش یا کاهش بروز عارضه جانبی هایپوگلیسمی می‌تواند به‌طور مستقیم میانگین بستری در بیمارستان را در افراد مبتلا به کتواسیدوز دیابتی افزایش یا کاهش دهد (۱۷).

همچنین دیگر یافته‌های حاصل از مطالعه متآنالیز ما نشان داد که بروز عارضه جانبی که هایپوگلیسمی است در بیمارانی که تزریق زیرجلدی انسولین دریافت کرده بودند با بیمارانی که تزریق وریدی انسولین دریافت کرده‌اند با یکدیگر تفاوتی نداشت. مطالعه مروری وینسنت و همکاران (۱۲) در سال ۲۰۱۳ نشان داد که بروز هایپوگلیسمی در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که تزریق زیرجلدی انسولین لیسپرو انجام داده‌اند تفاوتی با بیماران مبتلا به

به‌استثنای میانگین بستری در بیمارستان در درمان بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی ندارد. عوارض جانبی که بروز هایپوگلیسمی در بیماران دارای عارضه کتواسیدوز دیابتی بود در هر دو روش تزریقی مشابه بود و با یکدیگر تفاوتی نداشت.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مطالعه، مراتب قدردانی و تشکر خود را از کلیه کسانی که آن‌ها را در انجام این مطالعه یاری کردند اعلام می‌دارند.

حمایت مالی:

ندارد.

تضاد منافع:

نویسندگان هیچ‌کدام تضاد منافع ندارند.

ملاحظات اخلاقی:

این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی با کد IR.IUMS.REC.1400.795 انجام شده است.

کتواسیدوز دیابتی که تزریق مداوم داخل وریدی انسولین معمولی انجام داده‌اند ندارد و در هر دو گروه یکسان بود. به‌عبارت‌دیگر، بروز هایپوگلیسمی در هر دو روش تزریقی زیرجلدی و وریدی یکسان بود که با یافته‌های مطالعه ما هم‌خوانا و هم‌جهت بود. در تأیید یافته‌های مطالعه ما، مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز کاستلانس و همکاران (۲۴) نشان داد که بروز هایپوگلیسمی در بیماران با کتواسیدوز دیابتی که تزریق زیرجلدی انسولین گلازژین دریافت کرده‌اند با بیماران گروه کنترل که تزریق زیرجلدی انجام داده‌اند با یکدیگر تفاوتی ندارد و در هر دو گروه یکسان است. مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز آلشورتان و همکاران (۲۷) در سال ۲۰۲۲ نشان داد که استفاده از روش تزریقی وریدی در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی، ایمن و بی‌خطر هست و میزان عوارض جانبی در افراد با کتواسیدوز دیابتی خفیف تا متوسط در مقایسه با شدید یکسان بود که حاکی از ایمن بودن این نوع روش تزریقی در بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی دارد. از یافته‌های مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که تزریق زیرجلدی انسولین تفاوتی با تزریق وریدی

References:

1. Mahdavi MA, Mehrabi YA, Khalili DA, Baghestani AR, Bagherzadeh-Khiabani F, Mansouri SA. Factors associated with incidence of type II diabetes in pre-diabetic women using Bayesian Model Averaging. *Koomesh* 2017;19(3).
2. Nematollahi M, Jafari A, Arabian S, Mohammadbeigi A, University of Medical Sciences, Shiraz, University of Medical Sciences, Shiraz, et al. Cost-effectiveness analysis of hospital information system in comparison with manual system in selected sections of Namazi hospital of Shiraz. *J Health* 2020;11(1): 25-36. <https://doi.org/10.29252/j.health.11.1.25>
3. Bakhshayesh Karam M, Dabbaghmanesh AR, Dabbaghmanesh MH, Ranjbar Omrani G. Precipitating Factors, Biological Characteristics and Clinical Manifestations in Patients Admitted With Diabetic Ketoacidosis in Shiraz Nemazee Hospital. *Iran J Endocrinol Metabol* 2013;14(6): 531-7.
4. Cashen K, Petersen T. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Rev* 2019;40(8): 412-20. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0231>
5. Sheikholeslami H, Ziaee A, Shariatmadari M. Evaluation of clinical manifestation, laboratory data and precipitating factors in patients with Diabetic ketoacidosis in educational and medical care center of Boooli Sina in Ghazvin (1999-2004). *J Birjand Univ Med Sci* 2008;15(2): 60-4.
6. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018;391(10138): 2449-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
7. Aligholipour M, Feizollahzadeh H, Ghaffari M, Jabbarzadeh F. The effect of in-person and multimedia short message based education in telegram on fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin in patients with insulin-dependent diabetes. *I Iran J Diabetes Metabol* 2019;18(2): 64-70.
8. Chang X, Jørgensen AMM, Bardrum P, Led JJ. Solution structures of the R6 human insulin

- hexamer. *Biochemistry* 1997;36(31): 9409-22. <https://doi.org/10.1021/bi9631069>
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5): 1047-54. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>
 10. Galloway J, Spradlin C, Nelson R, Wentworth S, Davidson J, Swarner J. Factors influencing the absorption, serum insulin concentration, and blood glucose responses after injections of regular insulin and various insulin mixtures. *Diabetes Care* 1981;4(3): 366-76. <https://doi.org/10.2337/diacare.4.3.366>
 11. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, Hawkins RM, Cohlma E, Rasouli N, et al. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J Clin Endocrin Metabol* 2012;97(9): 3132-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1244>
 12. Vincent M, Nobécourt E. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: a review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes Metab* 2013;39(4): 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.12.003>
 13. Yismaw BF, Leulseged TW. Subcutaneous regular insulin use for the management of diabetic ketoacidosis in resource limited setting. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2022;35(2): 179-84. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0527>
 14. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343(oct18 2): d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
 15. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AEJd. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27(8): 1873-8. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1873>
 16. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuervo R, Park L, Freire AX, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117(5): 291-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.05.010>
 17. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman Cu, Kuperman H, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005;28(8): 1856-61. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.8.1856>
 18. Ersöz H, Ukinc K, Köse M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoglu A, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006;60(4): 429-33. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00786.x>
 19. Karoli R, Fatima J, Salman T, Sandhu S, Shankar RJJOP. Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: role of insulin analogs. *Ind J Pharmacol* 2011;43(4): 398. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.83109>
 20. Sangey ED. Comparing the efficacy of subcutaneous intermittent soluble insulin versus intravenous continuous soluble insulin infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in an emergency department setting: Muhimbili University of Health and Allied Sciences.; 2013.
 21. Shalash MM, Rahim AA, Rohoma KH, Elnabawy A. The Utility of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Management of Mild to Moderate Diabetic Ketoacidosis. *Am Intern Med* 2016;4(3): 43-8. <https://doi.org/10.11648/j.ajim.20160403.11>
 22. Balili CAV, Gomez MHSJPIJM. Efficacy and safety of subcutaneous insulin analogue versus intravenous insulin infusion among patients with mild to moderate diabetic ketoacidosis at the

- university of Santo Tomas hospital. *Phillippine J Internal Med* 2017;55(1).
23. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine* 2018;61(2): 267-74. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1635-z>
24. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE. Systematic review with meta-analysis: Subcutaneous insulin glargine coadministration for diabetic ketoacidosis. *Gac Med Mex.* 2016;152(6): 761-9.
25. Forestell B, Battaglia F, Sharif S, Eltorki M, Samaan MC, Choong K, et al. Insulin infusion dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Explor* 2023;5(2): e0857. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000857>
26. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med* 2020;18(1): 224. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6>
27. Alshurtan KS, Alnizari O, Aldarwish H, Al-Tufaif AA. Efficacy and safety of intravenous insulin in treatment of patient with diabetic ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *Cureus [Internet]*. 2022;14(10): e30721. <https://doi.org/10.7759/cureus.30721>

EFFICACY AND SAFETY OF SUBCUTANEOUS INSULIN COMPARED TO INTRAVENOUS INSULIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC KETOACIDOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Aidin Aryankhesal¹, Pooran Raeissi², Ali Talea³, Maryam Khazdouz⁴, Hadiseh Izadi^{5*}

Received: 30 September, 2023; Accepted: 10 January, 2024

Abstract

Background & Aims: Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute, life-threatening complication that mainly occurs in individuals with autoimmune diabetes Mellitus (Type 1A). The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of subcutaneous insulin compared to intravenous insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis.

Materials & Methods: An electronic search was conducted in PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, and Embase databases to find relevant articles up to September 2023. There was no restriction on the language of the studies. Evaluation of the quality of studies was done with the Cochrane tool. Data analysis was performed with using Comprehensive Meta-Analysis version 3. software.

Results: Nine Randomized controlled trial (RCT) studies including 346 patients were included in the meta-analysis. The results showed that there was no significant difference between the two groups of subcutaneous insulin and intravenous insulin in terms of time until resolution diabetic ketoacidosis (mean difference [MD] = 0.062, 95% confidence interval [CI] (-0.18 to 0.31) (P = 0.62), the amount of insulin until resolution of DKA (MD = -0.041, 95% CI (0.45 to 0.37), and hypoglycemia (risk ratio = 1.02, 95% CI (0.49 to 2.12), while a statistically significant difference was observed between the two groups in the average length of hospitalization (MD: -0.57, 95% CI (-1.07 to -0.07).

Conclusion: Our findings showed that there is no difference between subcutaneous and intravenous insulin in patients with diabetic ketoacidosis, although the average hospitalization was lower in subcutaneous insulin.

Keywords: Diabetic Ketoacidosis, Diabetes Mellitus, Efficacy, Intravenous Insulin, Safety, Subcutaneous Insulin

Address: Growth and Development Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: +989015365638

Email: hivaa.izadii@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 34(10): 631 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Professor, Health Policy, Department of Healthcare Services Management, School of Health Management & Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Professor, Psychology, Department of Healthcare Services Management, School of Health Management & Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Sub-specialist, Pediatric Endocrinology & Metabolism, Metabolic Disorders Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular-Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Nutritionist, Nutritional Sciences, Growth and Development Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ MSc, Health Technology Assessment, Growth and Development Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding Author)